

ОРГАНОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ДЕКСМЕДЕТОМИДИНА

О. Н. УЛИТКИНА, О. А. ГРЕБЕНЧИКОВ, Ю. В. СКРИПКИН, Ф. Ф. БЕРШАДСКИЙ

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

В настоящее время проблема органопroteкции активно изучается. Результаты большого количества исследований, проведенных по всему миру, показали органопroteктивные свойства агониста α_2 -адренорецепторов – дексмедетомидина. Необходимы дальнейшие многоцентровые рандомизированные исследования этого препарата, которые позволят доказать возможность его использования для уменьшения количества периоперационных осложнений и риска развития органной дисфункции и улучшить результаты хирургического лечения пациентов в кардиальной и некардиальной хирургии.

Ключевые слова: дексмедетомидин, органопroteкция, периоперационные осложнения, полиорганная дисфункция, нейропroteкция, пропофол

Для цитирования: Улиткина О. Н., Гребенчиков О. А., Скрипкин Ю. В., Бершадский Ф. Ф. Органопroteкторные свойства дексмедетомидина // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 55-61. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-55-61

PROTECTIVE EFFECT OF DEXMEDETOMIDINE

O. N. ULITKINA, O. A. GREBENCHIKOV, YU. V. SKRIPKIN, F. F. BERSHADSKIY

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirov, Moscow, Russia

Currently, the issue of organ protection is being actively studied. According to results of a big number of studies conducted all over the world, dexmedetomidine, the agonist of α_2 -adrenoreceptors, possesses certain protective properties. Further multi-center randomized studies are needed in order to prove that this drug can be used to reduce the number of peri-operative complications and the risk of organ dysfunction, and to improve outcomes of surgical treatment in patients with cardiac and non-cardiac operations.

Key words: dexmedetomidine, organ protection, peri-operative complications, multiple organ dysfunctions, neuroprotection, propofol

For citations: Ulitkina O.N., Grebenchikov O.A., Skripkin Yu.V., Bershadskiy F.F. Protective effect of dexmedetomidine. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, Vol. 15, no. 2, P. 55-61. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-55-61

Дексмедетомидин является селективным агонистом α_2 -адренорецепторов с широким спектром фармакологических свойств. Препарат обладает симпатолитическим эффектом благодаря снижению высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервов. Седативный эффект обусловлен снижением возбуждения в голубом пятне ствола головного мозга (ядро с преобладанием норадренергических нейронов). Дексмедетомидин обладает анальгезирующим и анальгетик-сберегающим эффектами. Сердечно-сосудистые эффекты носят дозозависимый характер: при низкой скорости инфузии преобладает центральный эффект, что приводит к снижению частоты сердечных сокращений и артериального давления. При использовании высоких доз преобладает периферическая вазоконстрикция, приводящая к увеличению общего сосудистого сопротивления, артериального давления и к дальнейшему усилению брадикардии. Дексмедетомидин практически не обладает способностью угнетать дыхание при приеме в качестве монотерапии [1].

Являясь α_2 -адреноагонистом, дексмедетомидин также воздействует на желудочно-кишечный тракт, снижая секрецию и слюноотделение. Кроме того, препарат подавляет освобождение ренина, увеличивает клубочковую фильтрацию, секрецию натрия и воды в почках.

При интубации трахеи препарат снижает гемодинамический ответ пациента на процедуру и уменьшает степень ишемии миокарда, что позволя-

ет использовать его у кардиохирургических пациентов. Дексмедетомидин также снижает давление в легочной артерии и уменьшает легочное сосудистое сопротивление, что дает ему преимущество у пациентов с патологией митрального клапана [2].

В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РКИ) у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, ранее интубированных и седатированных с помощью мидазолама или пропофола, дексмедетомидин значительно снижал потребность в дополнительной седации (мидазолам или пропофол) и опиоидах в течение 24 ч после операции [7]. Пациенты могли быть успешно экстубированы без прекращения инфузии дексмедетомидина.

Исследования, проведенные вне интенсивной терапии, подтвердили, что дексмедетомидин можно безопасно вводить пациентам без интубации трахеи при наличии адекватного мониторинга дыхания и кровообращения [7].

Пациенты, получавшие дексмедетомидин, легче просыпались, лучше сотрудничали с персоналом и более четко сообщали об интенсивности боли по сравнению с пациентами, получавшими мидазолам и пропофол [7].

Итак, основной эффект, ради которого и создавался дексмедетомидин – седативный. Однако в процессе изучения действия препарата стали появляться данные о наличии у препарата органопroteкторных свойств и, конечно же, прежде всего изучена нейропroteкция.

Нейропротекция

Прежде всего, оказалось, что дексмететомидин может быть использован при лечении послеоперационного делирия (ПОД). Так, в РКИ у 183 пациентов G. Djaïani et al. показали преимущество группы «Дексмететомидин» (91 пациент) перед группой «Пропофол» (92 пациента). По их данным, ПОД присутствовал у 16 из 91 и 29 из 92 пациентов в группах «Дексмететомидин» и «Пропофол» соответственно ($p < 0,05$). У пациентов, получавших дексмететомидин, манифестация делирия развивалась позже, а продолжительность была меньше по сравнению с контрольной группой. В группе «Дексмететомидин» было 3 пациента и 6 пациентов в группе «Пропофол», которые нуждались в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и седации в течение 24 ч ($p < 0,05$). Ни у одного из пациентов в группе «Дексмететомидин» не развился ПОД, тогда как у 3 пациентов в группе «Пропофол» он был диагностирован. Общая частота основных неблагоприятных исходов, потребность в инотропной/вазопрессорной поддержке и длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) были одинаковыми между двумя группами. В обеих группах («Дексмететомидин» и «Пропофол») делирий развивался у пациентов старшей возрастной группы, перенесших продолжительное хирургическое вмешательство. Делирий обуславливал необходимость более длительного лечения в ОРИТ [10].

Имеются доказательства большей эффективности седации на основе дексмететомидина и в некардиальной хирургии. Так, в двойном слепом РКИ Xian Su et al. в группе из 700 пациентов старше 65 лет показали, что ПОД развился у 79 (23%) из 350 пациентов, получавших плацебо, и у 32 (9%) из 350 пациентов, получавших дексмететомидин в течение 7-дневного наблюдения. Послеоперационный анализ показал, что длительность делирия была значительно ниже в группе «Дексмететомидин». Каждый из трех подтипов делирия (гиперактивный, гипоактивный, смешанный) значительно реже встречался в группе «Дексмететомидин» ($p < 0,0001$). Для пациентов с эндотрахеальной интубацией при поступлении в ОРИТ среднее время до экстубации было больше в группе плацебо. В той же группе оказалось больше и время нахождения в ОРИТ, однако это не приводило к росту продолжительности лечения в стационаре и увеличению 30-дневной летальности. Боли в области операции как в состоянии покоя, так и при движении были значительно ниже в группе «Дексмететомидин» через 3 ч ($p < 0,0001$), 6 ч ($p < 0,0001$) и 24 ч ($p = 0,001$) после операции, однако средняя разница баллов по шкале NRS [13] между группами была небольшой. Субъективные оценки качества сна также были значительно лучше в группе «Дексмететомидин» в 1, 2 и 3-й дни после операции. Оценки по шкале RASS в конце исследования были одинаковыми в

обеих группах. Не выявлено отличий и по частоте развития брадикардии и гипотонии. С другой стороны, частота возникновения таких осложнений, как тахикардия, гипертензия и артериальная гипоксемия, была значительно ниже в группе «Дексмететомидин» ($p = 0,002$; $p = 0,002$ и $p = 0,001$ соответственно) [38].

Метаанализ РКИ X. Liu [23], включивший 8 исследований, с общим количеством пациентов 969 (481 в группе «Дексмететомидин» и 488 в группе «Пропофол»), перенесших операции на клапанах сердца, аортокоронарное шунтирование и комбинированные кардиохирургические операции, показал преимущество дексмететомидина перед пропофолом, которое заключалось в снижении частоты развития ПОД и времени до экстубации. При этом частота развития гипотензии и фибрилляции предсердий в обеих группах не различалась, но вместе с тем частота развития брадикардии в группе «Дексмететомидин» была выше [23].

В ретроспективном исследовании H. Cheng et al. изучены эффекты дексмететомидина у пациентов старшей возрастной группы, перенесших кардиохирургические вмешательства. Первичной конечной точкой исследования была выбрана летальность. Вторичные точки исследования включали послеоперационный инсульт, кому, инфаркт миокарда, внутрисердечные блокады, остановку сердца, делирий, почечную недостаточность и сепсис. Периоперационная инфузия дексмететомидина значительно снизила внутрибольничную (0,90% против 2,83%, $p = 0,004$) и периоперационную летальность (1,35% против 3,18%, $p = 0,021$). Также снижался и риск развития инсульта (0,90% против 1,77%, $p = 0,007$) и делирия (7,21% против 10,95%; $p < 0,0001$) [9].

Ряд исследований был нацелен на сравнение эффекта дексмететомидина, мидазолама, пропофола, галоперидола и лоразепама [6, 25].

В сравнительном исследовании S. M. Jakob et al. оценивали эффекты дексмететомидина и мидазолама (1-я группа), дексмететомидина и пропофола (2-я группа) у пациентов, находящихся на ИВЛ. Продолжительность ИВЛ была меньше в группе «Дексмететомидин» при сравнении с мидазоламом, но не различалась в группах «Дексмететомидин»/«Пропофол». Возможность взаимодействия с пациентом была выше в группах «Дексмететомидин» по сравнению с группами с использованием мидазолама и пропофола. Показатели сроков госпитализации в ОРИТ и летальности были сопоставимы во всех группах. Пациенты в группе «Дексмететомидин» чаще, чем в группе с использованием мидазолама, имели осложнения в виде гипотензии и брадикардии. Среди пациентов в ОРИТ, находящихся на длительной ИВЛ, дексмететомидин не уступал мидазоламу и пропофолу в способности обеспечить легкую и умеренную седацию. Дексмететомидин уменьшал продолжительность ИВЛ по сравнению с мидазоламом и улучшал способность пациентов сообщать о боли по сравнению с мидазоламом и пропофолом [15].

R. Richard et al. в РКИ сравнивали седацию дексметомидином и мидазоломом. Исследователи сделали следующие выводы: при сопоставимых уровнях седации пациенты, получавшие дексметомидин, меньше времени проводили на ИВЛ, у них реже развивались делирий, тахикардия и гипертензия. Наиболее заметным побочным эффектом дексметомидина была брадикардия [26].

Имеются также сведения о том, что интраоперационная инфузия дексметомидина по сравнению с пропофолом уменьшает риск развития ажитации и делирия у пожилых пациентов, перенесших ортопедические операции [30]. Ряд статей указывает на возможность использования дексметомидина в терапии алкогольного делирия [22, 35, 36].

Таким образом, на сегодняшний день накоплено достаточно доказательств уменьшения количества ПОД при седации дексметомидином в ОРИТ. Нельзя исключить, что по крайней мере отчасти это объясняется наличием у препарата нейропротекторных свойств.

Кардиопротективные свойства дексметомидина

Ряд исследований и экспериментов на животных показал наличие у дексметомидина кардиопротекторных свойств. Так, на модели ишемии-реперфузии миокарда дексметомидин способствовал уменьшению зоны инфаркта. Гистологические изменения в перинфарктной зоне так же были менее выражены, как и уровень маркеров воспаления и степень окислительного стресса [31, 41, 42, 45].

В эксперименте с дозированным пережатием коронарных артерий свиней был обнаружен дозозависимый эффект дексметомидина: в низких дозах (10^{-9} до 3×10^{-6}) препарат вызывал коронародилатацию, в высоких ($> 3 \times 10^{-6}$ М), напротив, – вазоконстрикцию [47].

В исследовании влияния дексметомидина на коронарное перфузионное давление у морских свинок показано следующее: введение дексметомидина увеличивало коронарное перфузионное давление, что опосредовано воздействием препарата на α_1 - и α_2 -адренорецепторы [14].

Проведено несколько исследований, выполнен ряд метаанализов, имеющих целью выявить кардиопротекторный эффект. В этом ряду метаанализ J. Geng et al., который включил в общей сложности 1 702 пациента из 14 независимых исследований. Удалось установить, что периоперационная инфузия дексметомидина у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, уменьшает риск желудочковой тахикардии. Данные того же метаанализа также свидетельствуют о том, что дексметомидин может также уменьшить возникновение фибрилляции предсердий, что может привести к сокращению времени пребывания в ОРИТ и больнице. Результат этого метаанализа показал, что дексметомидин способствует ранней

экстубации у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. Однако в настоящее время нет исследований, посвященных изучению влияния дексметомидина на время до экстубации при разных типах кардиохирургических вмешательств, и для подтверждения этого необходимы дальнейшие исследования [12].

Метаанализ и систематический обзор 2017 г. также показали, что дексметомидин снижает частоту сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, частоту развития тахикардии и аритмии, в том числе желудочковой, у взрослых и педиатрических пациентов [46].

В ряде исследований показано, что в группах «Дексметомидин» снижались уровни кардиомаркеров, гиперчувствительного С-реактивного белка, норадреналина и кортизола, сокращалось время ИВЛ и время пребывания в ОРИТ, снижалось давление в легочной артерии, увеличивался сердечный индекс у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения, снижались годовая летальность, общее число послеоперационных осложнений и частота развития ПОД [17, 18, 29, 33].

Представляется важным отметить положительные свойства дексметомидина в отношении уменьшения воспалительной реакции при аортокоронарном шунтировании. Дексметомидин ингибировал увеличение уровня тропонина-I (сTnI) и МВ фракции креатинкиназы (СК-МВ), ослаблял продуцирование провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкинов IL-6 и IL-8, увеличивал уровень противовоспалительного цитокина IL-10. Эти данные показали, что дексметомидин ингибирует воспаление, а также повышает потенциал кардиопротекции у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения [8].

Существуют данные, которые свидетельствуют о том, что дексметомидин у пациентов во время чрескожного коронарного вмешательства снижает потребность миокарда в кислороде за счет уменьшения частоты сердечных сокращений [21].

Два крупнейших метаанализа показали неоднозначные эффекты от применения дексметомидина у пациентов в некардиальной хирургии в отношении его кардиопротективных свойств [5, 19]. Метаанализ 2017 г. включил двадцать двойных слепых РКИ у 1 157 пациентов. Объединенные результаты не показали существенной разницы в летальности от всех причин между группой «Дексметомидин» и плацебо. Выводы были следующими: введение дексметомидина не снижает риск сердечных осложнений, но увеличивает риск гипотензии и брадикардии в периоперационном периоде [19].

РКИ 2014 г. показало, что в группе «Дексметомидин» у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших некардиальное хирургическое вмешательство, показатели кардиомаркеров были ниже, чем в группе контроля, что свидетельствовало о снижении частоты развития повреждений миокарда [39].

Вышеперечисленное подтверждает необходимость продолжить изучение кардиопротективных свойств дексмететомидина в некардиальной хирургии [3].

Нефропротекция

Острое почечное повреждение – одно из наиболее часто встречающихся осложнений после кардиохирургических операций. В этой области дексмететомидин также показал свои положительные свойства в отношении снижения частоты развития острого почечного повреждения. В ряде исследований изучали такие показатели, как мочевины крови, сывороточный креатинин, провоспалительные цитокины, скорость клубочковой фильтрации, темп диуреза, а также частота развития острого почечного повреждения у пациентов с сохраненной функцией почек и исходно имеющейся хронической болезнью почек разных стадий развития [4, 11, 20, 40, 43].

Метаанализ R. Shi et al. от 2017 г. показал целесообразность использования дексмететомидина у кардиохирургических пациентов с целью снижения частоты развития острого почечного повреждения. Нефропротективные свойства дексмететомидина могут быть обусловлены стимуляцией почечного кровотока и диуреза, ингибированием вазоконстрикции, уменьшением секреции ренина и аргинин-вазопрессина и увеличением гломерулярной фильтрации. Кроме того, могут быть также задействованы механизмы защиты повреждения почек от ишемии/реперфузии за счет уменьшения активных форм кислорода, системного воспалительного ответа и апоптоза почечных клеток. При этом дексмететомидин не уменьшал послеоперационную летальность, длительность ИВЛ, сроки пребывания в реанимации и продолжительность пребывания в больнице. Тем не менее наблюдалась тенденция к снижению в отношении всех вторичных исходов [27].

Не исключено, что разница для вторичных исходов у пациентов, получавших и не получавших дексмететомидин, не была доказана вследствие обследования малого числа пациентов, а также недостаточного периода времени, прошедшего от момента начала исследований.

Дексмететомидин и боль

Проведены исследования и обзоры, направленные на изучение влияния дексмететомидина для

лечения боли. Большое количество клинических исследований показало, что интраоперационное введение дексмететомидина может значительно снизить интенсивность послеоперационной боли и использование опиоидов, а также частоту их побочных эффектов [28]. Но, тем не менее, в настоящее время рекомендации таковы: дексмететомидин может использоваться для лечения боли, только в качестве адъювантного анальгетика на всех стадиях периоперационного периода [16, 32].

Дексмететомидин и сепсис

Проведены исследования применения дексмететомидина у пациентов с сепсисом. Экспериментальное исследование на модели абдоминального сепсиса у крыс показало, что дексмететомидин ослабляет повреждения легких и почек, индуцированные сепсисом [34].

Другие исследования на животных также показали положительные результаты при использовании дексмететомидина. По данным J. Wu и S.-T. Li, дексмететомидин может оказывать дополнительное защитное действие при воспалительном повреждении, вызванном сепсисом, ввиду своего противовоспалительного эффекта, тем самым уменьшать время ИВЛ у пациентов с сепсисом [37]. Результаты исследования, в котором сепсис развивался вследствие перевязки слепой кишки крыс, были следующими: в группе «Дексмететомидин» снижалась продукция TNF- α и IL-6 не только в плазме крови, но также и в бронхоальвеолярной жидкости [44].

В исследовании MENDS взрослые пациенты с сепсисом и без него, находящиеся на ИВЛ, были рандомизированы для получения седативного эффекта на основе дексмететомидина или лоразепама на срок до 5 дней. Проанализированы следующие параметры: развитие ПОД, длительность ИВЛ, летальность в течение 28 дней. Результаты были следующими: у пациентов, получавших дексмететомидин, ПОД и ИВЛ длились меньше, летальность так же была ниже, чем у пациентов, которые получали седацию на основе лоразепама. Эти результаты были более выраженными у септических пациентов, чем у несептических [24].

Все вышеизложенное позволяет рассматривать дексмететомидин как органопротектор с широким спектром применения. Каждая из позиций нуждается в дополнительном изучении, но, тем не менее, имеющиеся данные свидетельствуют о положительных эффектах его периоперационного применения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a3abcbd7-cda0-4b66-9e38-38677da64930&t=.
2. Кассиль В. Л., Выжигина М. А., Еременко А. А. и др. Вентиляция легких в анестезиологии и реаниматологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 319–320.
3. Козлов И. А., Клыпа Т. В., Антонов И. О. Дексмететомидин как кардио-протектор в кардиохирургии (обзор) // Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 46–63.
4. Ammar A., Mahmoud K., Kasemy Z. et al. Cardiac and renal protective effects of dexmedetomidine in cardiac surgeries: A randomized controlled trial // Saudi J. Anaesthesia. – 2016. – Vol. 10, № 4 – P. 395–401.
5. Biccard B. M., Goga S., de Beurs J. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials // Anaesthesia. – 2008. – Vol. 63, № 1. – P. 4–14.
6. Carrasco G., Baeza N., Cabré L. et al. Dexmedetomidine for the treatment of hyperactive delirium refractory to haloperidol in nonintubated icu patients: a nonrandomized controlled trial // Crit. Care Med. – 2016. – Vol. 44, № 7. – P. 1295–1306.
7. Chen K., Lu Z., Xin Y. et al. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients (Review) // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – Vol. 6, № 1. – CD010269.
8. Chen S., Hua F., Lu J. et al. Effect of dexmedetomidine on myocardial ischemia-reperfusion injury // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2015. – Vol. 8, № 11. – P. 21166–21172.
9. Cheng H., Li Z., Young N. et al. The effect of dexmedetomidine on outcomes of cardiac surgery in elderly patients // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2016. – Vol. 30, № 6. – P. 1502–1508.
10. Djaiani G., Silverton N., Fedorko L. et al. Dexmedetomidine versus propofol sedation reduces delirium after cardiac surgery: A randomized controlled trial // Anesthesiology. – 2016. – Vol. 124, № 2. – P. 362–368.
11. Ji F., Li Z., Young J. N. et al. Post-bypass dexmedetomidine use and postoperative acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // PLoS. One. – 2013. – Vol. 8, № 10. – P. e77446.
12. Geng J., Qian J., Cheng H. et al. The influence of perioperative dexmedetomidine on patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis // PLoS. One. – 2016. – Vol. 11, № 4. – P. e0152829.
13. Hartrick C. T., Kovan J. P., Shapiro S. The numeric rating scale for clinical pain measurement: a ratio measure? // Pain Pract. – 2003. – Vol. 3, № 4. – P. 310–316.
14. Hongo M., Fujisawa S., Adachi T. et al. Age-related effects of dexmedetomidine on myocardial contraction and coronary circulation in isolated guinea pig hearts // J. Pharmacol. Sci. – 2016. – Vol. 131, № 2. – P. 118–125.
15. Jakob S. M., Ruokonen E., Grounds R. M. et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials // JAMA. – 2012. – Vol. 307, № 11. – P. 1151–1160.
16. Jessen Lundorf L., Korvenius Nedergaard H. et al. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=M%C3%B8ller%20AM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26889627 Perioperative dexmedetomidine for acute pain after abdominal surgery in adults // Cochrane Database Syst Rev. – 2016. – Vol. 18, № 2. – CD010358.
17. Ji F., Li Z., Nguyen H. et al. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery // Circulation. – 2013. – Vol. 127, № 15. – P. 1576–1584.
18. Jianjun R., Huijun Zh., Lining H. et al. Protective effect of dexmedetomidine in coronary artery bypass grafting surgery // Exp. Ther Med. – 2013. – Vol. 6, № 2. – P. 497–502.
19. Jin S., Zhou X. Influence of dexmedetomidine on cardiac complications in non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials // Int. J. Clin. Pharm. – 2017. – Vol. 39, № 4. – P. 629–640.
20. Jin S. C., Jae-Kwang S., Sara S. et al. Perioperative dexmedetomidine reduces the incidence and severity of acute kidney injury following valvular heart surgery // Kidney Int. – 2016. – Vol. 89. – P. 693–700.
21. Kundra T. S., Nagaraja P. S., Singh N. G. et al. Effect of dexmedetomidine on diseased coronary vessel diameter and myocardial protection in percutaneous coronary interventional patients // Ann. Card. Anaesth. – 2016. – Vol. 19, № 3. – P. 394–398.
22. Linn D. D. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Loeser%20KC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26400008 Dexmedetomidine for alcohol withdrawal syndrome // Ann. Pharmacother. – 2015. – Vol. 49, № 12. – P. 1336–1342.

REFERENCES

1. State Register of Medications. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a3abcbd7-cda0-4b66-9e38-38677da64930&t=. (In Russ.)
2. Kassil V.L., Vyzhigina M.A., Eremenko A.A. et al. *Ventilyatsiya legkikh v anesteziologii i reanimatologii*. [Pulmonary ventilation in anesthesiology and critical care medicine]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016, pp. 319–320.
3. Kozlov I.A., Klypa T.V., Antonov I.O. Dexmedetomidine as a cardiac protector in cardiac surgery (review). *Obschaya Reanimatologiya*, 2017, vol. 13, no. 4, pp. 46–63. (In Russ.)
4. Ammar A., Mahmoud K., Kasemy Z. et al. Cardiac and renal protective effects of dexmedetomidine in cardiac surgeries: A randomized controlled trial. *Saudi J. Anaesthesia*, 2016, vol. 10, no. 4, pp. 395–401.
5. Biccard B.M., Goga S., de Beurs J. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesthesia*, 2008, vol. 63, no. 1, pp. 4–14.
6. Carrasco G., Baeza N., Cabré L. et al. Dexmedetomidine for the treatment of hyperactive delirium refractory to haloperidol in nonintubated icu patients: a nonrandomized controlled trial. *Crit. Care Med.*, 2016, vol. 44, no. 7, pp. 1295–1306.
7. Chen K., Lu Z., Xin Y. et al. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015, vol. 6, no. 1, CD010269.
8. Chen S., Hua F., Lu J. et al. Effect of dexmedetomidine on myocardial ischemia-reperfusion injury. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, vol. 8, no. 11, pp. 21166–21172.
9. Cheng H., Li Z., Young N. et al. The effect of dexmedetomidine on outcomes of cardiac surgery in elderly patients. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2016, vol. 30, no. 6, pp. 1502–1508.
10. Djaiani G., Silverton N., Fedorko L. et al. Dexmedetomidine versus propofol sedation reduces delirium after cardiac surgery: A randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 2016, vol. 124, no. 2, pp. 362–368.
11. Ji F., Li Z., Young J.N. et al. Post-bypass dexmedetomidine use and postoperative acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *PLoS. One*, 2013, vol. 8, no. 10, pp. e77446.
12. Geng J., Qian J., Cheng H. et al. The influence of perioperative dexmedetomidine on patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis. *PLoS. One*, 2016, vol. 11, no. 4, pp. e0152829.
13. Hartrick C.T., Kovan J.P., Shapiro S. The numeric rating scale for clinical pain measurement: a ratio measure?. *Pain Pract.*, 2003, vol. 3, no. 4, pp. 310–316.
14. Hongo M., Fujisawa S., Adachi T. et al. Age-related effects of dexmedetomidine on myocardial contraction and coronary circulation in isolated guinea pig hearts. *J. Pharmacol. Sci.*, 2016, vol. 131, no. 2, pp. 118–125.
15. Jakob S.M., Ruokonen E., Grounds R.M. et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*, 2012, vol. 307, no. 11, pp. 1151–1160.
16. Jessen Lundorf L., Korvenius Nedergaard H. et al. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=M%C3%B8ller%20AM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26889627 Perioperative dexmedetomidine for acute pain after abdominal surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2016, vol. 18, no. 2, CD010358.
17. Ji F., Li Z., Nguyen H. et al. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery. *Circulation*, 2013, vol. 127, no. 15, pp. 1576–1584.
18. Jianjun R., Huijun Zh., Lining H. et al. Protective effect of dexmedetomidine in coronary artery bypass grafting surgery. *Exp. Ther Med.*, 2013, vol. 6, no. 2, pp. 497–502.
19. Jin S., Zhou X. Influence of dexmedetomidine on cardiac complications in non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Int. J. Clin. Pharm.*, 2017, vol. 39, no. 4, pp. 629–640.
20. Jin S.C., Jae-Kwang S., Sara S. et al. Perioperative dexmedetomidine reduces the incidence and severity of acute kidney injury following valvular heart surgery. *Kidney Int.*, 2016, vol. 89, pp. 693–700.
21. Kundra T.S., Nagaraja P.S., Singh N.G. et al. Effect of dexmedetomidine on diseased coronary vessel diameter and myocardial protection in percutaneous coronary interventional patients. *Ann. Card. Anaesth.*, 2016, vol. 19, no. 3, pp. 394–398.
22. Linn D.D. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Loeser%20KC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26400008 Dexmedetomidine for alcohol withdrawal syndrome. *Ann. Pharmacother.*, 2015, vol. 49, no. 12, pp. 1336–1342.

23. Liu X., Xie G., Zhang K. et al. Dexmedetomidine vs propofol sedation reduces delirium in patients after cardiac surgery: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials // *J. Crit. Care.* – 2017. – Vol. 38. – P. 190–196.
24. Pandharipande P. P., Sanders R. D., Girard T. D. et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial // *Crit. Care.* – 2010. – Vol. 14, № 2. – P. R38.
25. Pratik P., Brenda T., Daniel L. H. et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the mends randomized controlled trial // *JAMA.* – 2007. – Vol. 298, № 22. – P. 2644–2653.
26. Richard R. R., Yahya S., Bokesch P. M. et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial // *JAMA.* – 2009. – Vol. 301, № 5. – P. 489–499.
27. Rui S., Hong-Tao T. Dexmedetomidine as a promising prevention strategy for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis // *Crit. Care.* – 2017. – Vol. 21. – P. 198.
28. Schnabel A., Meyer-Frießem C. H., Reichl S. U. et al. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials // *Pain.* – 2013. – Vol. 154, № 7. – P. 1140–1149.
29. Shen J., Sun Y., Han D. et al. Effects of dexmedetomidine on perioperative cardiac adverse events in elderly patients with coronary heart disease // *J. Issn.* – 2017. – Vol. 42, № 5. – P. 553–557.
30. Shin H. J., Koo B. W., Bang S. U. et al. Intraoperative dexmedetomidine sedation reduces the postoperative agitated behaviour in elderly patients undergoing orthopaedic surgery compared to the propofol sedation: a retrospective analysis of 855 patients // *Minerva Anesthesiol.* – 2017. – Vol. 83, № 10. – P. 1042–1050.
31. Sun Y., Jiang C., Jiang J. et al. Dexmedetomidine protects mice against myocardium ischaemic/reperfusion injury by activating an AMPK/PI3K/Akt/eNOS pathway // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2017. – Vol. 44, № 9. – P. 946–953.
32. Tang C., Xia Z. Dexmedetomidine in perioperative acute pain management: a non-opioid adjuvant analgesic // *J. Pain Res.* – 2017. – Vol. 10. – P. 1899–1904.
33. Tosun Z., Baktir M., Kahraman H. C. et al. // Does dexmedetomidine provide cardioprotection in coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass? A pilot study // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2013. – Vol. 27, № 4. – P. 710–715.
34. Uğur K., Çimen G. O., Bekir U. E. et al. The Effects of dexmedetomidine on secondary acute lung and kidney injuries in the rat model of intra-abdominal sepsis // *Sci. World J.* – 2013. – Article ID 292687.
35. Wong A., Smithburger P. L., Kane-Gill S. L. Review of adjunctive dexmedetomidine in the management of severe acute alcohol withdrawal syndrome // *Drug. Alcohol Abuse.* – 2015. – Vol. 41, № 5. – P. 382–391.
36. Woods A. D., Giometti R., Weeks S. M. The use of dexmedetomidine as an adjuvant to benzodiazepine-based therapy to decrease the severity of delirium in alcohol withdrawal in adult intensive care unit patients: a systematic review // *JBIC Database System Rev Implement Rep.* – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 224–252.
37. Wu J., Li S.-T. Dexmedetomidine may produce extra protective effects on sepsis-induced diaphragm injury // *Chinese Med. J.* – 2015. – Vol. 128, № 10. – P. 1407–1411.
38. Xian S., Zhao-Ting M., Xin-Hai W. et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* – Vol. 388, № 10054. – P. 1893–1902.
39. Xu L., Hu Z., Shen J. et al. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=McQuillan%20PM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25132247. Does dexmedetomidine have a cardiac protective effect during non-cardiac surgery? A randomised controlled trial // *CEPP.* – 2014. – Vol. 41, № 11. – P. 879–883.
40. Xue F., Zhang W., Chu H. C. Assessing perioperative dexmedetomidine reduces the incidence and severity of acute kidney injury following valvular heart surgery // *Kidney Int.* – 2016. – Vol. 89, № 5. – P. 1164.
41. Yang Y. F., Peng K., Liu H. et al. Clin Dexmedetomidine preconditioning for myocardial protection in ischaemia-reperfusion injury in rats by downregulation of the high mobility group box 1-toll-like receptor 4-nuclear factor κB signalling pathway // *Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2017. – Vol. 44, № 3. – P. 353–361.
42. Yoshikawa Y., Hirata N., Kawaguchi R. et al. Dexmedetomidine maintains its direct cardioprotective effect against ischemia/reperfusion injury in hypertensive hypertrophied myocardium // *Anesth. Analg.* – 2017. – Vol. 126, № 2. – P. 443–452.
23. Liu X., Xie G., Zhang K. et al. Dexmedetomidine vs propofol sedation reduces delirium in patients after cardiac surgery: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J. Crit. Care.* 2017, vol. 38, pp. 190–196.
24. Pandharipande P.P., Sanders R.D., Girard T.D. et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit. Care.* 2010, vol. 14, no. 2, pp. R38.
25. Pratik P., Brenda T., Daniel L.H. et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the mends randomized controlled trial. *JAMA.* 2007, vol. 298, no. 22, pp. 2644–2653.
26. Richard R.R., Yahya S., Bokesch P.M. et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA.* 2009, vol. 301, no. 5, pp. 489–499.
27. Rui S., Hong-Tao T. Dexmedetomidine as a promising prevention strategy for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit. Care.* 2017, vol. 21, pp. 198.
28. Schnabel A., Meyer-Frießem C.H., Reichl S.U. et al. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain.* 2013, vol. 154, no. 7, pp. 1140–1149.
29. Shen J., Sun Y., Han D. et al. Effects of dexmedetomidine on perioperative cardiac adverse events in elderly patients with coronary heart disease. *J. Issn.*, 2017, vol. 42, no. 5, pp. 553–557.
30. Shin H.J., Koo B.W., Bang S.U. et al. Intraoperative dexmedetomidine sedation reduces the postoperative agitated behaviour in elderly patients undergoing orthopaedic surgery compared to the propofol sedation: a retrospective analysis of 855 patients. *Minerva Anesthesiol.*, 2017, vol. 83, no. 10, pp. 1042–1050.
31. Sun Y., Jiang C., Jiang J. et al. Dexmedetomidine protects mice against myocardium ischaemic/reperfusion injury by activating an AMPK/PI3K/Akt/eNOS pathway. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2017, vol. 44, no. 9, pp. 946–953.
32. Tang C., Xia Z. Dexmedetomidine in perioperative acute pain management: a non-opioid adjuvant analgesic. *J. Pain Res.*, 2017, vol. 10, pp. 1899–1904.
33. Tosun Z., Baktir M., Kahraman H.C. et al. Does dexmedetomidine provide cardioprotection in coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass? A pilot study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2013, vol. 27, no. 4, pp. 710–715.
34. Uğur K., Çimen G.O., Bekir U.E. et al. The Effects of dexmedetomidine on secondary acute lung and kidney injuries in the rat model of intra-abdominal sepsis. *Sci. World J.*, 2013, Article ID 292687.
35. Wong A., Smithburger P.L., Kane-Gill S.L. Review of adjunctive dexmedetomidine in the management of severe acute alcohol withdrawal syndrome. *Drug. Alcohol Abuse.* 2015, vol. 41, no. 5, pp. 382–391.
36. Woods A.D., Giometti R., Weeks S.M. The use of dexmedetomidine as an adjuvant to benzodiazepine-based therapy to decrease the severity of delirium in alcohol withdrawal in adult intensive care unit patients: a systematic review. *JBIC Database System Rev Implement Rep.*, 2015, vol. 13, no. 1, pp. 224–252.
37. Wu J., Li S.T. Dexmedetomidine may produce extra protective effects on sepsis-induced diaphragm injury. *Chinese Med. J.* 2015, vol. 128, no. 10, pp. 1407–1411.
38. Xian S., Zhao-Ting M., Xin-Hai W. et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* vol. 388, no. 10054, pp. 1893–1902.
39. Xu L., Hu Z., Shen J. et al. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=McQuillan%20PM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25132247. Does dexmedetomidine have a cardiac protective effect during non-cardiac surgery? A randomised controlled trial. *CEPP.* 2014, vol. 41, no. 11, pp. 879–883.
40. Xue F., Zhang W., Chu H.C. Assessing perioperative dexmedetomidine reduces the incidence and severity of acute kidney injury following valvular heart surgery. *Kidney Int.*, 2016, vol. 89, no. 5, pp. 1164.
41. Yang Y.F., Peng K., Liu H. et al. Clin Dexmedetomidine preconditioning for myocardial protection in ischaemia-reperfusion injury in rats by downregulation of the high mobility group box 1-toll-like receptor 4-nuclear factor κB signalling pathway. *Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2017, vol. 44, no. 3, pp. 353–361.
42. Yoshikawa Y., Hirata N., Kawaguchi R. et al. Dexmedetomidine maintains its direct cardioprotective effect against ischemia/reperfusion injury in hypertensive hypertrophied myocardium. *Anesth. Analg.* 2017, vol. 126, no. 2, pp. 443–452.

43. Zhai M., Kang F., Han M. et al. The effect of dexmedetomidine on renal function in patients undergoing cardiac valve replacement under cardiopulmonary bypass: A double-blind randomized controlled trial // *J. Clin. Anesth.* – 2017. – Vol. 40. – P. 33–38.
44. Zhang J., Wang Z., Wang Y. et al. The effect of dexmedetomidine on inflammatory response of septic rats // *BMC Anesthesiology*. – 2015. – Vol. 15. – P. 68.
45. Zhang J. J., Peng K., Zhang J. et al. Dexmedetomidine preconditioning may attenuate myocardial ischemia/reperfusion injury by down-regulating the HMGB1-TLR4-MyD88-NF- κ B signaling pathway // *PLoS. One*. – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. 1–15.
46. Zheng G., Li M., Yu-Lin Z. et al. Myocardial protective effects of dexmedetomidine in patients undergoing cardiac surgery: A meta-analysis and systematic review // *Exp. Ther. Med.* – 2017. – Vol. 13, № 5. – P. 2355–2361.
47. Zhou S. Z., Li Z. M., Liu X. R. et al. Bidirectional regulatory effects of dexmedetomidine on porcine coronary tone in vitro // *Med. Sci. Monit.* – 2017. – Vol. 3, № 23. – P. 1621–1626.
43. Zhai M., Kang F., Han M. et al. The effect of dexmedetomidine on renal function in patients undergoing cardiac valve replacement under cardiopulmonary bypass: A double-blind randomized controlled trial. *J. Clin. Anesth.*, 2017, vol. 40, pp. 33–38.
44. Zhang J., Wang Z., Wang Y. et al. The effect of dexmedetomidine on inflammatory response of septic rats. *BMC Anesthesiology*, 2015, vol. 15, pp. 68.
45. Zhang J.J., Peng K., Zhang J. et al. Dexmedetomidine preconditioning may attenuate myocardial ischemia/reperfusion injury by down-regulating the HMGB1-TLR4-MyD88-NF- κ B signaling pathway. *PLoS. One*, 2017, vol. 12, no. 2, pp. 1–15.
46. Zheng G., Li M., Yu-Lin Z. et al. Myocardial protective effects of dexmedetomidine in patients undergoing cardiac surgery: A meta-analysis and systematic review. *Exp. Ther. Med.*, 2017, vol. 13, no. 5, pp. 2355–2361.
47. Zhou S.Z., Li Z.M., Liu X.R. et al. Bidirectional regulatory effects of dexmedetomidine on porcine coronary tone in vitro. *Med., Sci., Monit.* 2017, vol. 3, no. 23, pp. 1621–1626.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского»,
129110, Москва,
ул. Щепкина, д. 61/2.
Тел./факс: 8 (495) 681–98–54.

Улиткина Ольга Николаевна

научный сотрудник отделения реаниматологии.
E-mail: ulitkinaON@gmail.com

Гребенчиков Олег Александрович

доктор медицинских наук,
старший научный сотрудник отделения реаниматологии.
E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

Скрипкин Юрий Вольдемарович

кандидат медицинских наук,
заведующий отделением реанимации и интенсивной
терапии.
Тел./факс: 8 (495) 681-74-82
E-mail: skripkin62@gmail.ru

Бершадский Федор Федорович

научный сотрудник отделения реаниматологии.
E-mail: goldok085@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Moscow Regional Research Clinical Institute
named after M.F. Vladimirovsky
61/2, Schepkina St., Moscow, 129110.
Phone/Fax: +7 (495) 681–98–54.

Olga N. Ulitkina

Researcher of Intensive Care Department.
E-mail: ulitkinaON@gmail.com

Oleg A. Grebenchikov

Doctor of Medical Sciences,
Senior Researcher of Intensive Care Department.
E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

Yury V. Skripkin

Candidate of Medical Sciences,
Head of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
Phone/Fax: +7 (495) 681-74-82
E-mail: skripkin62@gmail.ru

Fedor F. Bershadskiy

Researcher of Intensive Care Department.
E-mail: goldok085@gmail.com